

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-196498

(43)Date of publication of application : 01.08.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/40

A61K 31/445

A61K 31/55

C07D333/56

(21)Application number : 06-314536

(71)Applicant : ELI LILLY & CO

(22)Date of filing : 19.12.1994

(72)Inventor : ZUCKERMAN STEVEN HAROLD

(30)Priority

Priority number : 93 170606

Priority date : 21.12.1993

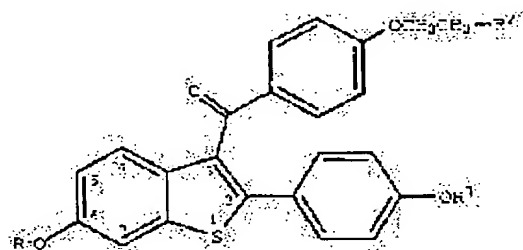
Priority country : US

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INHIBITING LDL OXIDATION AND ATHEROSCLEROSIS

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject composition, containing a specific benzo[b]thiophene derivative as an active ingredient and excellent in low density lipoprotein antioxidant, atherosclerosis preventing and advanced glycosylation end product inhibiting actions, etc.

CONSTITUTION: This composition contains a compound represented by the formula [R1 and R3 are each H, CH3, a CO-(1-6C alkyl) or a group represented by the formula CO-Ar [Ar is a (substituted)phenyl]; R2 is pyrrolidino, hexamethyleneimino or piperidino], its salt or solvate as an active ingredient. The daily dose of the objective composition is 0.1-1,000 mg expressed in terms of the amount of the compound represented by the formula.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

29.10.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

30.09.2003

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

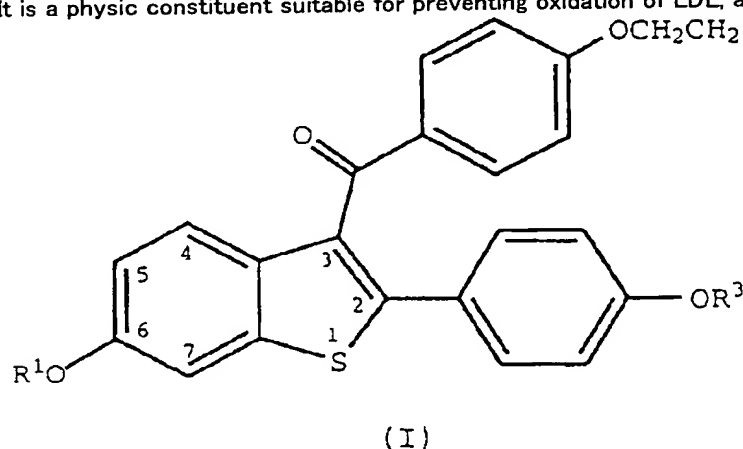
Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] It is a physic constituent suitable for preventing oxidation of LDL, and is a formula. : [Formula 1]



[式中、

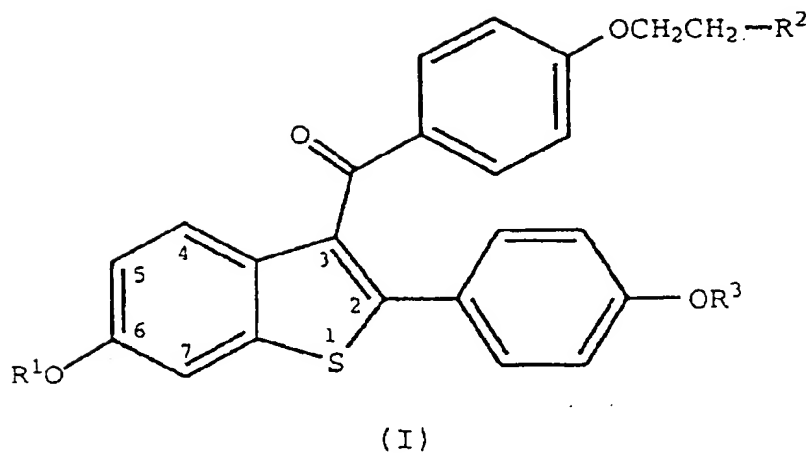
R^1 と R^3 は独立して水素、 $-CH_3$ 、 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

または $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Ar$ (Ar は置換されていることあるフェニル) であり、また

R^2 はピロリジノ、ヘキサメチレンイミノおよびピペリジノより成る群から選択される]

The physic constituent which comes out and contains the compounds shown, those salts that can be permitted in medicine manufacture, or solvate as an active ingredient.

[Claim 2] It is a physic constituent suitable for preventing atherosclerosis, and is a formula. : [Formula 2]



[式中、

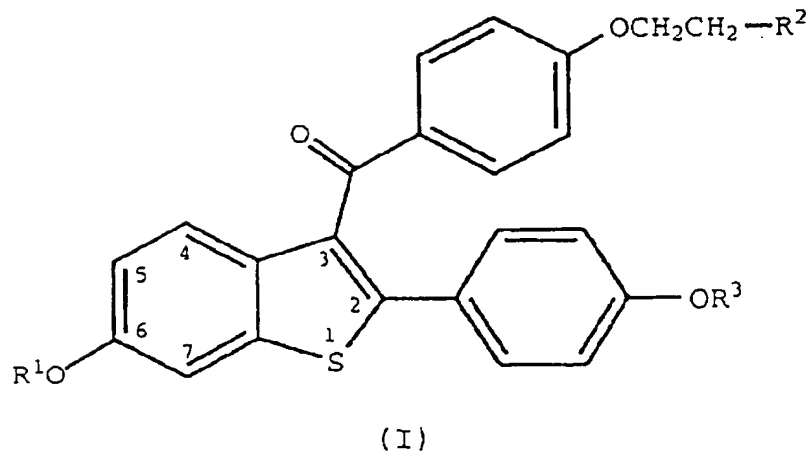
R^1 と R^3 は独立して水素、 $-CH_3$ 、 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、

または $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Ar$ (Ar は置換されていることあるフェニル) であり、また

R^2 はピロリジノ、ヘキサメチレンイミノおよびピペリジノより成る群から選択される]

The physic constituent which comes out and contains the compounds shown, those salts that can be permitted in medicine manufacture, or solvate as an active ingredient.

[Claim 3] It is a physic constituent suitable for preventing ischemic heart disease, and is a formula. : [Formula 3]



[式中、

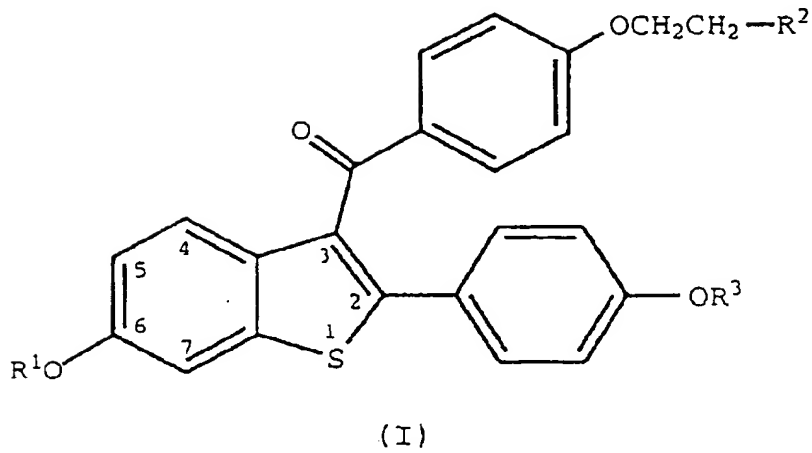
R^1 と R^3 は独立して水素、 $-CH_3$ 、 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、

または $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Ar$ (Ar は置換されていることあるフェニル) であり、また

R^2 はピロリジノ、ヘキサメチレンイミノおよびピペリジノより成る群から選択される]

The physic constituent which comes out and contains the compounds shown, those salts that can be permitted in medicine manufacture, or solvate as an active ingredient.

[Claim 4] It is a physic constituent suitable for checking a superoxide anion and other reactant oxygen intermediate fields, and is a formula. : [Formula 4]



[式中、

R^1 と R^3 は独立して水素、 $-CH_3$ 、 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

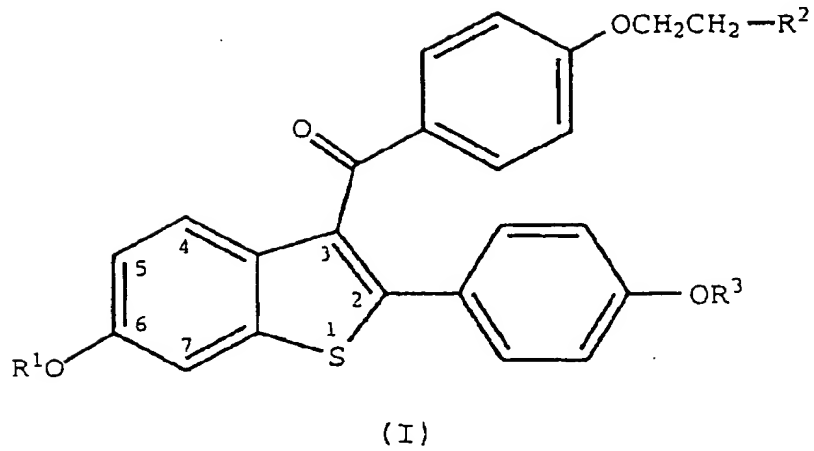
または $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Ar$ (Ar は置換されていることあるフェニル) であり、また

R^2 はピロリジノ、ヘキサメチレンイミノおよびピペリジノより成る群から選択される]

The physic constituent which comes out and contains the compounds shown, those salts that can be permitted in medicine manufacture, or solvate as an active ingredient.

[Claim 5] It is a physic constituent suitable for checking an altitude glycosylation final product, and is a formula. :

[Formula 5]



[式中、

R^1 と R^3 は独立して水素、 $-CH_3$ 、 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

または $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Ar$ (Ar は置換されていることあるフェニル) であり、また

R^2 はピロリジノ、ヘキサメチレンイミノおよびピペリジノより成る群から選択される]

The physic constituent which comes out and contains the compounds shown, those salts that can be permitted in medicine manufacture, or solvate as an active ingredient.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

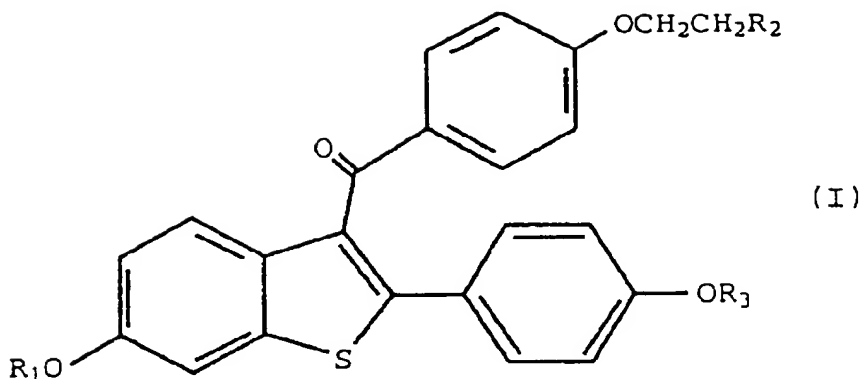
[0001] The atherosclerosis discovered as main clinical complication of ischemic heart disease is still one of the main causes of death in industrialized nations. While the macrophage which a lipid carries out the deposition of the damage with a local arterial hide after a carrier beam, and forms a foam cell in the focus accumulates atherosclerosis, it is enough admitted by current that symptoms may develop when the smooth muscle cell applied to a blood vessel intima layer from the blood vessel media layer of an artery increases. When an atherosclerosis plaque occurs, while the risked blood vessel contains this plaque one after another, the ischemia may arise, or infarction may be formed. Therefore, it is desirable to offer the method of barring advance of the atherosclerosis in the patient who needs treatment.

[0002] While peroxidation of the LDL lipid like the unsaturated fatty acid portions of an LDL (low density lipoprotein) cholesterol ester or phospholipid promotes are recording of the cholesterol in a mononuclear cell/macrophage, these mononuclear cells / macrophage changes to a foam cell, and the proof based on the animal and research experimental result of a blood vessel wall of coming to carry out deposition to the bottom cavity of an inner-bark cell membrane is. Are recording of the foam cell in a blood vessel wall is recognized as an initial stage of atherosclerosis plaque formation. Therefore, it is thought that peroxidation of an LDL lipid is an important indispensable condition for forming an atherosclerosis plaque after promoting are recording of the cholesterol in a blood vessel wall. For example, a mononuclear cell/macrophage is low rates comparatively, and carried out incorporation degradation of the LDL which has not oxidized, and it was proved with are recording of remarkable cholesterol that it says. [accompanied by [since LDL which oxidized is incorporated all the time by these mononuclear cells / macrophage at high rate from it in contrast with this] are recording of remarkable cholesterol — PARUTASARASHI et al. (Parthasarathy) and journal OBU clinical investigation (J. Clin.Invest.) 77,641(1986)]. Therefore, it is desirable to offer the method of preventing peroxidation of the LDL lipid in the patient who needs treatment.

[0003] The 2 and 2'-screw (3, 5-G tert-butyl-4-hydroxy phenylthio) propane (it is known also as probucol) which is a known anti-oxidant, [it was proved to be that advance of atherosclerosis can be barred by the mechanism different from the effect of reducing the plasma cholesterol count — KITA et al. (Kita) and proceedings OBU NEISHONARU academy OBU sciences (Proc.Natl.Acad.Sci.) — USA 84 and 5928(1987); — KARYU et al. (Carew), proceedings OBU NEISHONARU academy OBU sciences USA 84, and 7725 (1987) — reference]. [considered that the anti-oxidant like probucol can prevent generating of atherosclerosis, or can suppress it by preventing are recording of the cholesterol in the mononuclear cell/macrophage which changes to a foam cell and come to carry out deposition to the bottom cavity of an inner-bark cell membrane of a blood vessel wall by suppressing peroxidation of LDL — PARUTASARASHI et al. and journal OBU- clinical - investigation 77,641 (1986) — reference]. Therefore, it is desirable to offer the method of preventing peroxidation of LDL.

[0004] this invention — saccharification (GURIKESHON) of the antioxidant of an LDL lipid, an atherosclerosis inhibitor, an altitude glycosylation final product (AGE) inhibitor, or AGE protein — it is related with a certain kind of compound useful as an inhibitor and an inhibitor of a superoxide anion or other reactant oxygen intermediate fields.

[0005] This inventions are the method of preventing the oxidation of LDL in target Homo sapiens or other mammals, the method of preventing atherosclerosis, the method of checking AGE, and the method of checking a superoxide anion and other reactant oxygen intermediate fields, and are formulas. : [Formula 6]

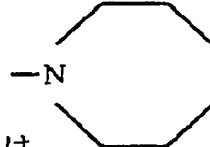
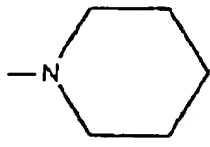
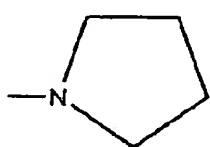


[式中、

R^1 と R^3 は独立して水素、 $-CH_3$ 、 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ 、

または $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Ar$ (Ar は置換されていることあるフェニル) であり、また

R^2 は



, または である]

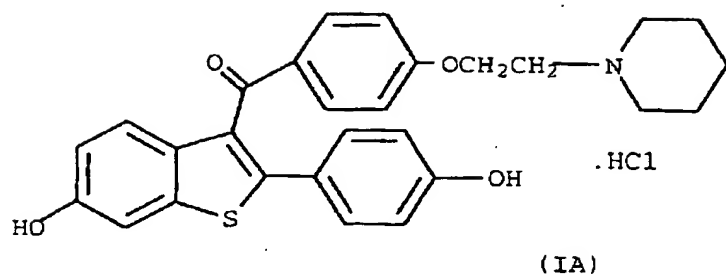
It comes out and the compounds shown and those salt lists that can be permitted in medicine manufacture are provided with the method of consisting of medicating target Homo sapiens or other mammals with the physico effective dose of solvate. This invention offers the physico constituent used for this method again.

[0006] This invention prevents oxidation of LDL, prevents atherosclerosis, checks AGE, and relates to discovery that it is useful although the selected compound, i.e., the compound shown by Formula I, checks a superoxide anion and other reactant oxygen intermediate fields. The treatment method offered by this invention is performed by medicating the Homo sapiens or other mammals which need a dose with the compounds shown by the formula I effective in preventing the above-mentioned matter, those salts that can be permitted in medicine manufacture, or solvate. Taking a measure, and/or it is defined as the word of "protecting" including the semantics generally admitted, and it deals with the Homo sapiens it is easy to start one of the above-mentioned treatment preclusively to this and it stops the symptom which exists really is included. Thus, the method of this invention includes both suitable medicine therapeutic measures and/or prophylactic treatment.

[0007] Usually, this compound is blended with the usual excipient, a diluent, or support, and is pressed into a tablet, is pharmaceutical-preparation-ized as elixirs convenient to administer orally or a solution agent, or is prescribed for the patient in intramuscular or an intravenous path. Dermal administration of this compound can be carried out, and it can be pharmaceutical-preparation-ized in a sustained-release administration gestalt etc.

[0008] The compound shown by the formula I used for the method of this invention can be manufactured according to a procedure which is explained by U.S. Pat. No. 4,133,814, 4,418,068, and 4,380,635 in full detail and which is established [these are all included by this specification by citation]. Usually, the process is started from the benzothiophene which has 6-hydroxyl and 2-(4-hydroxyphenyl) radical. If deprotection of the start compound is protected, acylated and carried out, it will become the compound shown by Formula I. Such an example of manufacture of a compound is indicated by above-mentioned United States Patent. 1 or the phenyl carried out 2 ****s is included by "replacing **** phenyl" by phenyl and C1 - C6 alkyl, C1 - C4 alkoxy ** hydroxy ** nitroglycerine, chloro, fluoro, or the Tori (chloro or fluoro) methyl.

[0009] The compound of the following which is known as RAROKISHIFEN (raloxifene) at this invention [Formula 7]



***** is included.

[0010] The compound used for the method of this invention includes the salt with forming in organic [far-reaching / various] and a far-reaching inorganic-acid list a base, the acid which can be permitted in medicine manufacture, and a base addition salt, and being used [much] in pharmaceutical chemistry which can be permitted physiologically. Such a salt is also a part of this invention. A hydrochloric acid, a hydrobromic acid, a hydroiodic acid, a nitric acid, a sulfuric acid, a phosphoric acid, hypophosphoric acid, etc. are included by the typical inorganic acid used for forming such a salt. Moreover, the salt guided from the organic acid like aliphatic series monochrome and dicarboxylic acid, a phenyl substitute alkane acid, a hydroxy alkane acid and hydroxy alkane diacid, an aromatic series acid, aliphatic series, and an aromatic series sulfonic acid can also be used. Therefore, it is in such a salt that can be permitted in medicine manufacture, Acetate, a phenylacetic-acid salt, a trifluoroacetic acid salt, acrylate, an ascorbic-acid salt, A benzoate, a chloro benzoate, a dinitro benzoate, a hydroxybenzoic-acid salt, A methoxy benzoate, a methyl benzoate, o-acetoxy benzoate, A naphthalene-2-benzoate, a bromide, an isobutyric-acid salt, phenyl butyrate, A beta-hydroxybutyric acid salt, a butyne -1, 4-diacid salt, hexyne -1, 4-diacid salt, Caprate, a caprylic-acid salt, a chloride, a cinnamic acid salt, citrate, formate, A fumaric-acid salt, a glycolic-acid salt, an oenanthic acid salt, hippurate, a lactate, malate, A maleate, a hydroxy maleate, a malonic-acid salt, a mandelic acid salt, Mesilate, a nicotinic-acid salt, an isonicotinic-acid salt, a nitrate, an oxalate, Phthalate, a terephthalic-acid salt, phosphate, phosphoric-acid 1 hydrogen salt, phosphoric-acid 2 hydrogen salt, A metaphosphate, a pyrophosphate, PUROI all acid chloride, propionate, Phenyl propionate, salicylate, a sebacic-acid salt, succinate, A suberic-acid salt, a sulfate, a bisulfate, pyrosulfate, a sulfite, a bisulfite, A sulfonate, a benzenesulfonic acid salt, p-BUOMO phenyl sulfonate, A chlorobenzene sulfonate, an ethane-sulfonic-acid salt, a 2-hydroxy ethane-sulfonic-acid salt, a methansulfonic acid salt, a naphthalene-1-sulfonate, a naphthalene-2-sulfonate, a p-toluenesulfonic-acid salt, a xylene sulfonate, a tartrate, etc. are included. A desirable salt is a hydrochloride.

[0011] The acid addition salt which can be permitted in medicine manufacture is formed by making the compound shown by Formula I react with the acid of this molar quantity or an excessive amount generally. Reagin is usually mixed in diethylether or the mutual solvent like benzene. Usually it can precipitate from a solution within about 1 hour thru/or ten days, and filtration can separate, or a salt can remove a solvent with a conventional method.

[0012] Hydroxy alkylamine is included by the base generally used for forming a salt at ammonium hydroxide and a list, and is included by alkali and an alkaline-earth-metal hydroxide, a carbonate and a bicarbonate, and the pan at aliphatic series and aromatic amine, aliphatic series diamine, and a list. In case an addition salt is manufactured, ammonium hydroxide, potassium carbonate, sodium bicarbonate, a calcium hydroxide, monomethylamine, diethylamine, ethylenediamine, cyclohexylamine, and ethanolamine are especially included by the useful base.

[0013] Since the salt which can be permitted in medicine manufacture has high solubility usually compared with the compound with which they are guided, it is pharmaceutical-preparation-ized by a liquid or the emulsion in more many cases.

[0014] Drugs pharmaceutical preparation can be manufactured with the procedure in which it is known by this contractor. For example, this compound can be blended with the usual excipient, a diluent, or support, and can be fabricated to a tablet, a capsule, suspension, powders, etc. The following are included by the example of the suitable excipient for such pharmaceutical preparation, a diluent, and support. Starch, sugar, a mannitol, And the bulking agent like a silicon derivative and an extending agent, a carboxymethyl cellulose, and other cellulose, Alginate, gelatin, and the binder like a polyvinyl pyrrolidone, The wetting agent like glycerol, an agar, a calcium carbonate, and the disintegrator like sodium bicarbonate, The dissolution retarder like paraffin, the absorption enhancers like a quaternary ammonium compound, They are talc, calcium stearate, magnesium, and lubricant like a solid poly ethyl glycol to the surfactant like cetyl alcohol and glycerol monostearate, a kaolin and the adsorption support like a bentonite, and a list.

[0015] This compound can be pharmaceutical-preparation-ized again as elixirs convenient to administer orally, a solution agent, or a suitable solution agent for parenteral (for example, intramuscular, hypodermically, or intravenous path) administration. Furthermore, this compound fits the sustained-release administration gestalt etc. enough also pharmaceutical-preparation-izing. Between fixed time amount, pharmaceutical preparation can be designed so that an active ingredient may be preferably emitted only in the specific part of an intestinal tract, or its part depending on the case. For example, coating, an envelope, and a protection matrix can be given from a high polymer or a wax.

[0016] Atherosclerosis is disease symptoms characterized by generating and the increment in the atherosclerosis focus or a plaque. A diagnosis of whether to be the patient who needs the treatment of atherosclerosis can be enough performed within the limits of this contractor's capacity, and knowledge. For example, he is the patient for

whom the Homo sapiens who is suffering from serious atherosclerosis on clinical, or Homo sapiens with risk of generating serious atherosclerosis on clinical needs the treatment of atherosclerosis. A clinical engineer can do easily the diagnostic judging of whether you are the patient for whom Homo sapiens needs the treatment of atherosclerosis by conducting a clinical trial and the physical examination and investigating the clinical recording / family-line history.

[0017] The anti-atherosclerosis effective dose of the compound shown by Formula I is an amount effective in suppressing generating or the increment in atherosclerosis in the patient who needs treatment. Thus, in order to make successful the treatment of the patient who has atherosclerosis, it includes it being delayed effectively, and blocking and preventing generating or the increment in the atherosclerosis focus or a plaque, or stopping it, and is understood as it not being necessary to suggest the complete cure of atherosclerosis. Furthermore, in order to make the treatment of atherosclerosis successful, to also include the prophylaxis at the time of preventing formation of the atherosclerosis focus or a plaque is understood and admitted for this contractor.

[0018] When the indicated compound checks oxidation of LDL attracted by copper or macrophage basic oxidation, inhibition or formation including saccharification (glycation) of AGE-albumin, an AGE-collagen, and the protein like AGE-LDL of an altitude glycosylation final product (AGE) is included by use of this invention. For example, the heart blood vessel complication looked at by the diabetic is considered that the increment in the amount of proteins which denaturalized by AGE is the cause a little at least. Therefore, this invention includes controlling the disease which considers the rise of the protein level which denaturalized by AGE as a cause.

[0019] This invention also includes inhibition of a superoxide anion, or other reactant oxygen intermediate-field (ROI) level / amounts again. It is thought that this compound which considers the free radical capture ability as a reason is useful when preventing a respiratory insufficiency problem over a long period of time accompanied by acute respiratory distress syndrome, the generalized inflammation response with after the operation [cardiopulmonary-bypass hand] seeing [much], pancreatitis, and hyperoxia level.

[0020] Peroxidation of the LDL lipid like the unsaturated fatty acid portions of an LDL cholesterol ester or phospholipid promotes the deposition of the cholesterol in a macrophage, subsequently to a blood vessel wall the deposition of this is carried out, and making it change to a foam cell is known. A diagnosis of whether to be the patient who needs peroxidation prevention of an LDL lipid can be enough performed within the limits of this contractor's capacity, and knowledge. For example, the Homo sapiens who needs the treatment of atherosclerosis which was defined previously is also the patient who needs peroxidation prevention of an LDL lipid. The antioxidation effective dose of the compound shown by Formula I is an amount effective in preventing peroxidation of the LDL lipid in a patient's blood.

[0021] The effective dose of the compound indicated about the complication mentioned previously can be determined by examining the result obtained by the basis of the condition same again by using the conventional technology. Although it is not limited to this in case an effective dose is determined, it is put into many factors including the following matter by consideration. whenever [the concurrence frequency of patient's class, a patient's physique, age and the health condition of the whole body, the specific disease to concur with, and a disease or / critical] — use of each patient's response, each administration compound, a medication method, the bioavailability property of administration pharmaceutical preparation, the selected convention dosage, and a concomitant drug object.

[0022] Usually, still more generally the permission effective doses of a day are about 50 – 200mg [/day] abbreviation about 0.1 – 1000mg [/day] abbreviation. If it is necessary to prevent such a dosage effectively [every day / 1 – three abbreviation, or the one above-mentioned technical problem], the candidate patient who needs treatment will be medicated by the count beyond it.

[0023] In case the drugs which have a basic group like a piperidino ring are prescribed for the patient, it always comes out so and, as for a certain compound shown by Formula I, it is [like] usually desirable to prescribe a medicine for the patient with an acid addition salt gestalt. Moreover, it is also advantageous to prescribe such a compound for the patient in an oral path. The following internal use dosage forms can be used for such a purpose.

[0024] ** Agent In the example of pharmaceutical preparation below an example, a "active ingredient" means the compound shown by Formula I.

[0025] Example of <pharmaceutical preparation 1> Gelatin hard capsules are manufactured using the component below a gelatine capsule agent.

** Part Amount (mg/capsule) Active ingredient 0.1–1000 Starch, NF 0 – 650 Starch fluidity powder 0 – 650 Silicone fluid 350 centistokes 0 – 15 each component It mixes, it applies to a U.S. No.45 mesh screen, and a gelatin hard filled capsule is filled up.

[0026] The example of the capsule pharmaceutical preparation of the compound in which it is shown by Formula I whose compound is RAROKISHIFEN is shown below.

[0027]

Example of <pharmaceutical preparation 2> RAROKISHIFEN capsule ** Part Amount (mg/capsule) RAROKISHIFEN 1 Starch, NF 112 Starch fluidity powder 225.3 Silicone fluid 350 centistokes 1.7 [0028]

Example of <pharmaceutical preparation 3> RAROKISHIFEN capsule ** Part Amount (mg/capsule) RAROKISHIFEN 5 Starch, NF 108 Starch fluidity powder 225.3 Silicone fluid 350 centistokes 1.7 [0029]

Example of <pharmaceutical preparation 4> RAROKISHIFEN capsule ** Part Amount (mg/capsule) RAROKISHIFEN 10 Starch, NF 103 Starch fluidity powder 225.3 Silicone fluid 350 centistokes 1.7 [0030]

Example of <pharmaceutical preparation 5> RAROKISHIFEN capsule ** Part Amount (mg/capsule) RAROKISHIFEN 50 Starch, NF 150 Starch fluidity powder 397 Silicone fluid 350 centistokes 3.0 [0031] Each above-mentioned pharmaceutical preparation can be changed according to a given proper change.

[0032] A tablet is manufactured using the following components.

[0033]

Example of <pharmaceutical preparation 6> Tablet ** Part Amount (mg/tablet) Active ingredient 0.1-1000 A cellulose, microcrystal 0 - 650 A silicon dioxide, fumed 0 - 650 Stearate 0 - 15 each component is mixed and compressed. A tablet is fabricated.

[0034] Or the tablet which contains 0.1-1000mg of active ingredients respectively is the following, and is made and manufactured again.

[0035]

Example of <pharmaceutical preparation 7> Tablet ** Part Amount (mg/tablet) Active ingredient 0.1-1000 Starch polyvinyl pyrrolidone 45 (as 10% aqueous solution) A cellulose, microcrystal 35 4 Carboxymethylcellulose sodium 4.5 Magnesium stearate 0.5 Talc It mixes completely, applying one active ingredient, starch, and a cellulose to a U.S. No.45 mesh screen. After mixing the powder and polyvinyl-pyrrolidone solution which were obtained as a result, this is applied to a U.S. No.14 mesh screen. Thus, the manufactured granulation is dried at 50-60 degrees C, and it applies to a U.S. No.18 mesh screen. Subsequently, the carboxymethylcellulose sodium beforehand covered over the U.S. No.60 mesh screen, magnesium stearate, and talc are added to granulation, after mixing, this is compressed with a tableting machine and a tablet is obtained.

[0036] About 5ml dosage, it is the following, and the suspension agent which contains 0.1-1000mg of drugs respectively is made and manufactured.

[0037]

Example of <pharmaceutical preparation 8> Suspension agent ** Part Amount (mg / 5ml) Active ingredient 0.1-1000mg Carboxymethylcellulose sodium 50 mg Syrup 1.25 mg Benzoic-acid solution 0.10 ml Perfume Optimum dose Coloring agent Optimum dose The drug which adds purified water and is set to 5ml is covered over a U.S. No.45 mesh screen, and it mixes with carboxymethylcellulose sodium and syrup. It considers as a smooth paste. It adds diluting and agitating a benzoic-acid solution, perfume, and a coloring agent with little water. Subsequently, water is added and it considers as a desired capacity.

[0038] test-method <assay in order to measure whenever [peroxidation prevention / of LDL by this invention compound A shown in 1> estradiol and the following] -- shoe (Schuh) [--- proceedings OBU NEISHONARU academy OBU sciences (PNAS) -- 75 and 3173(1978)] indicate -- having -- moreover, mho rel (Morel) [--- thiobarbituric acid assay which was changed by laboratory investigation (Lab.Invest.) 55,419(1986)] was used. It incubates at 37 degrees C under existence of 5micro of copper sulfates M (CuSO4) for 5 to 18 hours in 1ml of solutions containing either the estradiol of LDL of 250microg, and the various amounts 1-30microM, or the compound A of this invention. 1ml of trichloroacetic acids and 1ml of 1% thiobarbituric acid are added 25% after an incubation. All samples are boiled for 45 minutes and fluorescence is measured on the excitation wavelength of 515nm, and the luminescence wavelength of 553nm. (Compound A is a compound in which R1 and R3 are shown by the formula I hydrogen and whose R2 are 1-pyrrolidino.)

[0039]

TBAR unit ** Affair 25microM 5microM 1microM 0microM Compound A 78 109 142 356 Estradiol 160 153 259 356 Contrast (copper does not exist) 90 90 90 90 [0040] <assay 2> It is a plate to F10 culture medium which does not contain a blood serum for the resident macrophage obtained from the peritoneal cavity of a mouse at a rate of 1x106 cells per container. LDL which carried out dialysis filtration through the 0.2-micron filter was added by the last concentration of 1mg/ml in each container (500microg addition per container), and the macrophage was processed by the compound A of 1-5microM, or contrast for 24 hours. It incubated overnight on the same plate which has F10 culture medium which does not contain a cell for the container in which the culture medium which discovers LDL independently was included. When this value is subtracted from the TBAR value acquired under existence of a resident macrophage, this expresses the degree of the cytopathy of LDL.

[0041]

** Affair TBAR unit Contrast 130 Compound A 5microM 30 Compound A 2.5microM 75 Compound A 1microM 129 Estradiol 25microM 30

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 7-196498

(43) 公開日 平成7年(1995)8月1日

(51) Int. Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	31/40	ADD		
	31/445			
	31/55	ABX		
C 0 7 D	333/56			

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 1 2 頁)

(21) 出願番号	特願平 6-314536
(22) 出願日	平成6年(1994)12月19日
(31) 優先権主張番号	170606
(32) 優先日	1993年12月21日
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(71) 出願人	590005922 イーライ・リリー・アンド・カンパニー ELI LILLY AND COMPANY アメリカ合衆国46285インディアナ州イン ディアナポリス市、リリー・コーポレート ・センター (番地の表示なし)
(72) 発明者	スティーブン・ハロルド・ザッカーマン アメリカ合衆国46250インディアナ州イン ディアナポリス、ワワシー・ドライブ771 0番
(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外2名)

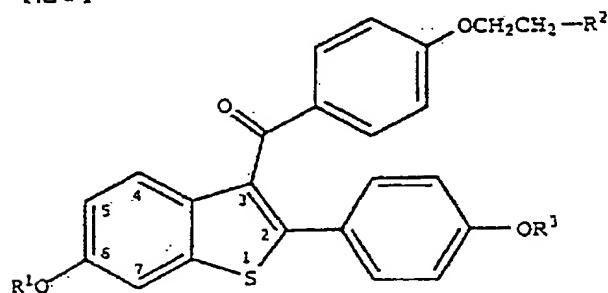
(54) 【発明の名称】 LDLの酸化およびアテローム性動脈硬化症を防ぐための医薬組成物

(57) 【要約】

【目的】 LDLの酸化を防ぐ方法、アテローム性動脈硬化症を防ぐ方法、高度グリコシル化終産物(AGE)を阻害する方法、およびスーパーオキシドアニオンや他の反応性酸素中間体を阻害する方法を提供する。また、該方法に使用する医薬組成物を提供する。

【構成】 本発明の方法は、式：

【化1】



(I)

【式中、R¹とR²は独立して水素、-CH₃、-C(O)-
-(C₁~C₆アルキル)、または-C(O)-Ar(Arは置

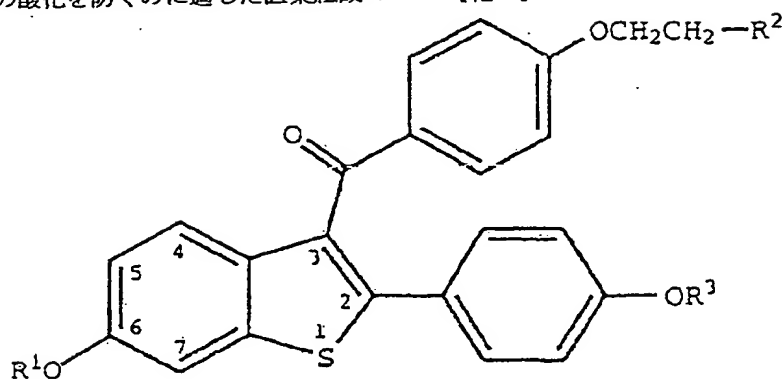
換されていることあるフェニル)であり、またR²はピロ
リジノ、ピペリジノ、またはヘキサメチレンイミノであ
る]で示される化合物および製薬的に許容し得るそれら
の塩並びに溶媒和物の有効量を、処置を必要とするヒト
または他の哺乳動物に投与することより成る。

【特許請求の範囲】

*物であつて、式：

【請求項1】 LDLの酸化を防ぐのに適した医薬組成 *

【化1】



(I)

【式中、

R^1 と R^3 は独立して水素、 $-CH_3$ 、 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ 、

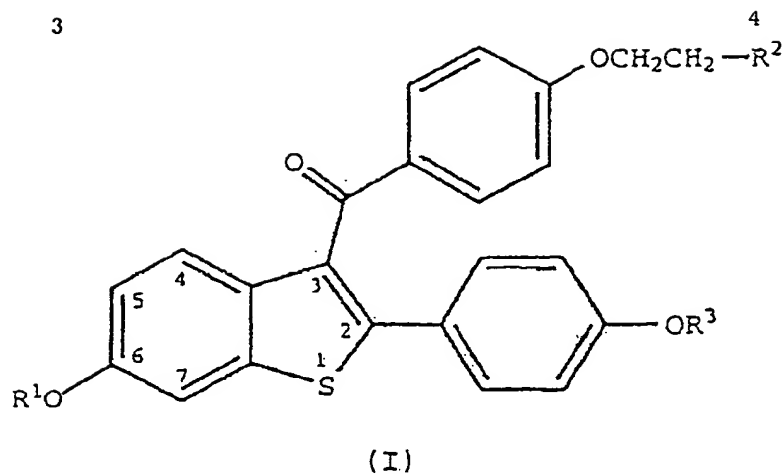
または $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Ar$ (Ar は置換されていることあるフェニル) であり、また

R^2 はピロリジノ、ヘキサメチレンイミノおよびピペリジノより成る群から選択される]

で示される化合物または製薬的に許容し得るそれらの塩もしくは溶媒和物を活性成分として含有する医薬組成物。

【請求項2】 アテローム性動脈硬化症を防ぐのに適した医薬組成物であつて、式：

30 【化2】



[式中、

R^1 と R^3 は独立して水素、 $-CH_3$ 、 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、

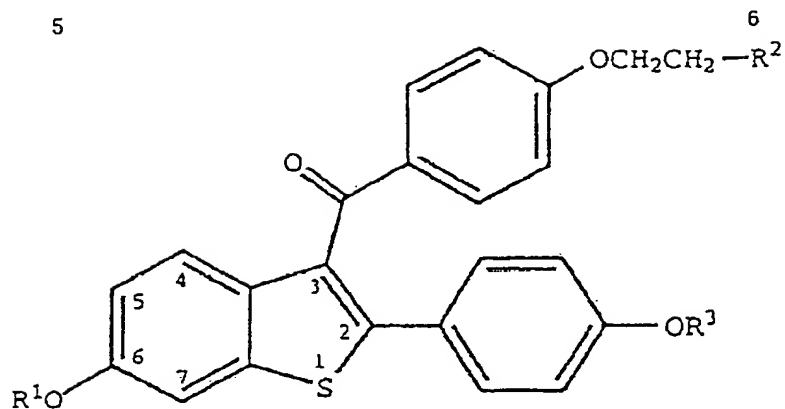
または $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Ar$ (Ar は置換されていることあるフェニル) であり、また

R^2 はピロリジノ、ヘキサメチレンイミノおよびピペリジノより成る群から選択される]

で示される化合物または製薬的に許容し得るそれらの塩もしくは溶媒和物を活性成分として含有する医薬組成物。

【請求項3】 虚血性心疾患を防ぐのに適した医薬組成物であって、式：

【化3】



(I)

[式中、

R^1 と R^3 は独立して水素、 $-CH_3$ 、 $-\overset{O}{\parallel}C-(C_1\sim C_5\text{アルキル})$ 、

または $-\overset{O}{\parallel}C-Ar$ (Ar は置換されていることあるフェニル) であり、また

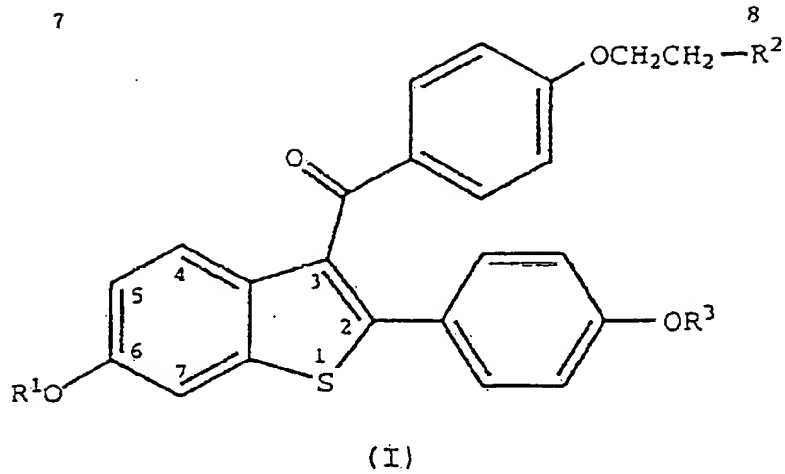
R^2 はピロリジノ、ヘキサメチレンイミノおよびピペリジノより成る群
から選択される]

で示される化合物または製薬的に許容し得るそれらの塩
もしくは溶媒和物を活性成分として含有する医薬組成
物。

【請求項4】 スーパーオキシドアニオンや他の反応性

酸素中間体を阻害するのに適した医薬組成物であって、
式：

【化4】



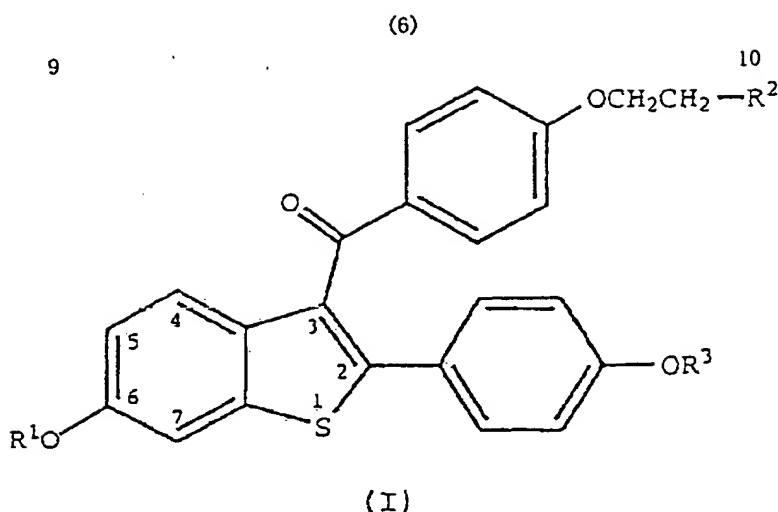
[式中、

R^1 と R^3 は独立して水素、 $-CH_3$ 、 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、
 または $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Ar$ (Ar は置換されていることあるフェニル) であり、また
 R^2 はピロリジノ、ヘキサメチレンイミノおよびピペリジノより成る群
 から選択される]

で示される化合物または製薬的に許容し得るそれらの塩
 もしくは溶媒和物を活性成分として含有する医薬組成
 物。

【請求項 5】 高度グリコシル化終産物を阻害するのに
 適した医薬組成物であつて、式：

【化 5】



[式中、

R^1 と R^3 は独立して水素、 $-CH_3$ 、 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

または $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Ar$ (Ar は置換されていることあるフェニル) であり、また

R^2 はピロリジノ、ヘキサメチレンイミノおよびピペリジノより成る群

から選択される]

で示される化合物または製薬的に許容し得るそれらの塩もしくは溶媒和物を活性成分として含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】虚血性心疾患の主な臨床的合併症として発現するアテローム性動脈硬化症は、依然として、先進工業国における主な死亡原因の一つである。アテローム性動脈硬化症は、動脈内皮が局所的な損傷を受けた後、脂質が沈着し、また病巣において泡沫細胞を形成するマクロファージが蓄積すると共に、動脈の血管中膜層から血管内膜層にかけての平滑筋細胞が増殖することによって発症し得るということが現在では十分認められている。アテローム性動脈硬化プラークが発生すると、冒された血管が次々このプラークを含んでいくうちに虚血が生じたり、あるいは梗塞を形成したりすることがある。従って、処置を必要とする患者におけるアテローム性動脈硬化症の進行を妨げる方法を提供するのが望ましい。

【0002】LDL (低密度リポタンパク) コレステロールエステルやリン脂質の不飽和脂肪酸部分といったようなLDL脂質の過酸化が単核細胞/マクロファージにおけるコレステロールの蓄積を促進していくうちに、これら単核細胞/マクロファージが泡沫細胞へと変化して、血管壁の内皮細胞膜下腔に沈着するようになるという、動物および研究実験結果に基づいた証拠がある。血管壁における泡沫細胞の蓄積は、アテローム性動脈硬化

プラーク形成の初期段階として認知されている。従って、LDL脂質の過酸化は、血管壁におけるコレステロールの蓄積を促進した後、アテローム性動脈硬化プラークを形成するための重要な必須条件であると考えられている。例えば、単核細胞/マクロファージは、酸化されていないLDLを比較的低率で取り込み減成し、著しいコレステロールの蓄積を伴うことはないということが実証された。これとは対照的に、酸化されたLDLは、それよりずっと高率でこれら単核細胞/マクロファージに取り込まれるので、著しいコレステロールの蓄積を伴う [パルタサラシー (Parthasarathy) ら, ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション (J. Clin. Invest.) 77, 641 (1986)]。従って、処置を必要とする患者におけるLDL脂質の過酸化を防ぐ方法を提供するのが望ましい。

【0003】既知の抗酸化剤である、2,2'-ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)プロパン (プロブコールとしても既知である) は、その血漿コレステロール値を低下させる効果とは別の機序でアテローム性動脈硬化症の進行を妨げることができるといことが実証された [キタ (Kita) ら, プロシーディングス・オブ・ネイショナル・アカデミー・オブ・サイエンス (Proc. Natl. Acad. Sci.) USA 84, 5928 (1987); カリュー (Carew) ら, プロシーディングス・オブ・ネイショナル・アカデミー・オブ・

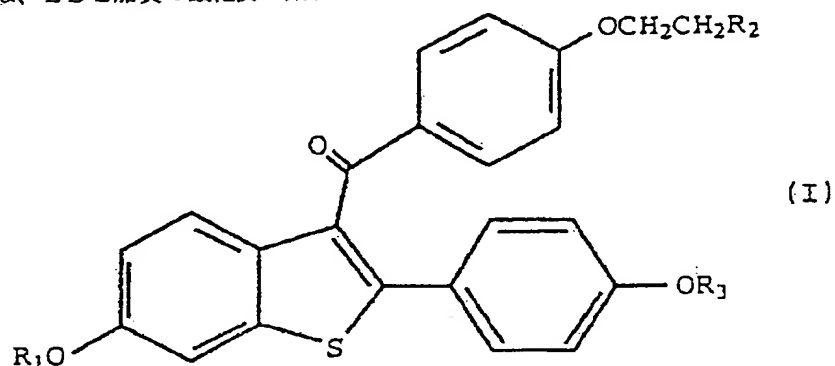
サイエンスUSA 84, 7725 (1987)を参照]。プロブコールといったような抗酸化剤は、LDLの過酸化を抑えることで、泡沫細胞へと変化して血管壁の内皮細胞膜下腔に沈着するようになる単核細胞/マクロファージにおけるコレステロールの蓄積を防ぐことにより、アテローム性動脈硬化症の発生を防いだり、あるいは抑えたりすることができると考えられている[バルタサラシーら、ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション 77, 641 (1986)を参照]。従って、LDLの過酸化を防ぐ方法を提供するのが望ましい。

【0004】本発明は、LDL脂質の酸化防止剤、アテ *

*ローム性動脈硬化症防止剤、高度グリコシル化終産物(AGE)阻害剤またはAGEタンパクの糖化(グリケーション)阻害剤、およびスーパーオキシドアニオンや他の反応性酸素中間体の阻害剤として有用な、ある種の化合物に関する。

【0005】本発明は、対象となるヒトまたは他の哺乳動物における、LDLの酸化を防ぐ方法、アテローム性動脈硬化症を防ぐ方法、AGEを阻害する方法、およびスーパーオキシドアニオンや他の反応性酸素中間体を阻害する方法であって、式：

【化6】

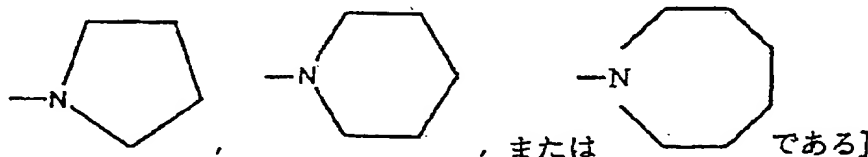


【式中、

R^1 と R^3 は独立して水素、 $-CH_3$ 、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、

または $-C(=O)-Ar$ (Ar は置換されていることあるフェニル)であり、また

R^2 は



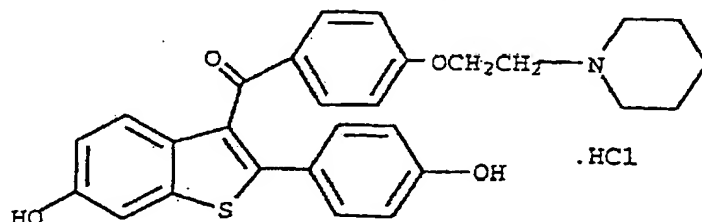
で示される化合物および製薬的に許容し得るそれらの塩並びに溶媒和物の医薬有効量を、対象となるヒトまたは他の哺乳動物に投与することにより成る方法を提供する。本発明はまた、該方法に使用する医薬組成物を提供する。

【0006】本発明は、選択された化合物、つまり式Iで示される化合物が、LDLの酸化を防いだり、アテローム性動脈硬化症を防いだり、AGEを阻害したり、またスーパーオキシドアニオンや他の反応性酸素中間体を阻害するのに有用であるという発見に関する。本発明により提供される処置方法は、上記事項を防ぐのに有効な式Iで示される化合物または製薬的に許容し得るそれらの塩もしくは溶媒和物のある投与量を、必要とするヒト

または他の哺乳動物に投与することにより行う。「防ぐ」という語は、その一般的に容認された意味を包含すると定義され、これには、上記処置の一つにかかりやすいヒトを予防的に処置し、また実在する症状を食い止めるおよび/または処置することが包含される。このように、本発明の方法は、適切な医学治療の処置および/または予防的処置の両方を包含する。

【0007】通例、本化合物は、通常の賦形剤、希釈剤または担体と配合して錠剤に圧縮成形するか、もしくは経口投与に便利なエリキシル剤または溶液剤として製剤化するか、もしくは筋肉内または静脈内経路で投与する。本化合物は、経皮投与することができ、また徐放性投与形態等に製剤化することができる。

【0008】本発明の方法に使用する式 I で示される化合物は、米国特許第 4,133,814 号、同第 4,418,068 号および同第 4,380,635 号に詳述されているような確立されている手順に従って製造することができる【これらは全て引用によって本明細書に包含される】。通例、その製法は、6-ヒドロキシル基と 2-(4-ヒドロキシフェニル)基を有するベンゾ[b]チオフェンから開始される。その出発化合物を保護し、アシル化して、脱保護すると、式 I で示される化合物となる。*



(IA)

の使用が包含される。

【0010】本発明の方法に使用する化合物は、広範囲にわたる種々の有機および無機並びに塩基と製薬的に許容し得る酸および塩基付加塩を形成し、また製薬化学において使用されることの多い生理学的に許容し得る塩を包含する。そのような塩もまた本発明の一部である。そのような塩を形成するのに使用される典型的な無機酸には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、次リン酸等が包含される。また脂肪族モノおよびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸およびヒドロキシアルカン二酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸といったような有機酸から誘導される塩を使用することもできる。従って、そのような製薬的に許容し得る塩には、酢酸塩、フェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、アクリル酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、o-アセトキシ安息香酸塩、ナフタレン-2-安息香酸塩、臭化物、イソ酪酸塩、フェニル酪酸塩、β-ヒドロキシ酪酸塩、ブチン-1,4-二酸塩、ヘキシン-1,4-二酸塩、カプリン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、桂皮酸塩、クエン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、ヘプタン酸塩、馬尿酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシラート、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、プロピオール酸塩、プロピオン酸塩、フェニルプロピオン酸塩、サリチル酸塩、セバシン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、ピロ硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、スルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-ブロモフェニルスルホン酸塩、クロロベンゼンスルホン

*そのような化合物の製造例は、上述の米国特許に記載されている。「置換されていることあるフェニル」には、フェニル、およびC₁~C₆アルキル、C₁~C₄アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、クロロ、フルオロまたはトリ(クロロもしくはフルオロ)メチルで一または二置換されているフェニルが包含される。

【0009】本発明には、ラロキシフェン(raloxifene)として既知である以下の化合物

【化7】

酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、酒石酸塩等が包含される。好ましい塩は塩酸塩である。

【0011】製薬的に許容し得る酸付加塩は、一般的に、式 I で示される化合物を当量または過剰量の酸と反応させることにより形成される。反応体は、通例、ジエチルエーテルまたはベンゼンといったような相互溶剤中に混合する。塩は、通常、約1時間ないし10日以内に溶液から沈殿し、濾過により分離するか、もしくは常法により溶媒を除去することができる。

【0012】塩を形成するのに一般に使用される塩基には、水酸化アンモニウム、並びにアルカリおよびアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩および重炭酸塩、さらには脂肪族および芳香族アミン、脂肪族ジアミン、並びにヒドロキシアルキルアミンが包含される。付加塩を製造する際に特に有用な塩基には、水酸化アンモニウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、水酸化カルシウム、メチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、シクロヘキシルアミンおよびエタノールアミンが包含される。

【0013】製薬的に許容し得る塩は、通例、それらが誘導される化合物に比べて高い溶解性を有することから、液体またはエマルジョンに製剤化されることが多い。

【0014】当業者に知られている手順により、医薬品製剤を製造することができる。例えば、本化合物は、通常の賦形剤、希釈剤または担体と配合して、錠剤、カプセル剤、懸濁剤、粉末剤等に成形することができる。そのような製剤に適当な賦形剤、希釈剤および担体の例には、以下のものが包含される。デンプン、糖、マンニトール、およびケイ素誘導体といったような充填剤および増量剤、カルボキシメチルセルロースおよび他のセルロ

ース誘導体、アルギン酸塩、ゼラチン、およびポリビニルピロリドンといったような結合剤、グリセロールといったような湿潤剤、寒天、炭酸カルシウムおよび重炭酸ナトリウムといったような崩壊剤、パラフィンといったような溶解遅延剤、第四アンモニウム化合物といったような吸収促進剤、セチルアルコール、グリセロールモノステアレートといったような界面活性剤、カオリンおよびベントナイトといったような吸着担体、並びにタルク、ステアリン酸カルシウムおよびマグネシウム、および固形ポリエチルグリコールといったような滑沢剤。

【0015】本化合物はまた、経口投与に便利なエリキシル剤または溶液剤として、あるいは非経口(例えば、筋肉内、皮下または静脈内経路)投与に適当な溶液剤として製剤化することができる。さらに、本化合物は、徐放性投与形態等に製剤化するのにも十分適している。場合によっては一定時間の間、好ましくは腸管の特定部位またはその部位においてのみ活性成分を放出するように製剤を設計することができる。例えば、高分子物質またはワックスから、コーティング、エンベロープおよび保護マトリックスを施すことができる。

【0016】アテローム性動脈硬化症は、アテローム性動脈硬化病巣またはプラークの発生と増加を特徴とする疾患病態である。アテローム性動脈硬化症の処置を必要とする患者であるかどうかの診断は、当業者の能力と知識の範囲内で十分行える。例えば、臨床上深刻なアテローム性動脈硬化症を患っているヒト、あるいは臨床上深刻なアテローム性動脈硬化症を発生させる危険のあるヒトがアテローム性動脈硬化症の処置を必要とする患者である。臨床技術者は、臨床試験、理学的検査を行った、また病歴/家系歴を調べることにより、ヒトがアテローム性動脈硬化症の処置を必要とする患者であるかどうかを容易に診断判定することができる。

【0017】式Iで示される化合物の抗アテローム性動脈硬化有効量は、処置を必要とする患者においてアテローム性動脈硬化症の発生または増加を抑えるのに有効な量である。このように、アテローム性動脈硬化症である患者の処置を成功させるには、アテローム性動脈硬化病巣あるいはプラークの発生または増加を有効に遅延し、妨害し、阻止し、あるいは停止させることを包含するのであって、アテローム性動脈硬化症の完全治癒を示唆する必要はないと解される。さらに、アテローム性動脈硬化症の処置を成功させるには、アテローム性動脈硬化病巣またはプラークの形成を防ぐ際の予防法をも包含し得るということが当業者に解され、また容認される。

【0018】記載した化合物が、銅により、あるいはマクロファージ基礎酸化により誘引されるLDLの酸化を阻害する場合、本発明の使用には、AGE-アルブミン、AGE-コラーゲン、およびAGE-LDLといったようなタンパクの糖化(glycation)を含む、高度グリコシル化終産物(AGE)の阻害または形成が包含され

る。例えば、糖尿病患者に見られる心臓血管合併症は、AGEにより変性されたタンパク量の増加が少なくとも幾分原因であると考えられている。従って、本発明は、AGEにより変性されたタンパクレベルの上昇を原因とする疾患を抑制することを包含する。

【0019】本発明はまた、スーパーオキシドアニオンや他の反応性酸素中間体(ROI)レベル/量の阻害をも包含する。そのフリーラジカル捕獲能を起因とする本化合物は、急性呼吸障害症候群、心肺バイパス手術後に見られることの多い全身性炎症応答、肺炎、および高酸素レベルを伴う長期呼吸障害問題を防ぐ場合に有用であると考えられている。

【0020】LDLコレステロールエステルやリン脂質の不飽和脂肪酸部分といったようなLDL脂質の過酸化は、マクロファージにおけるコレステロールの沈着を促進し、次いで、これを血管壁に沈着させて、泡沫細胞へと変化させるということが知られている。LDL脂質の過酸化防止を必要とする患者であるかどうかの診断は、当業者の能力と知識の範囲内で十分行える。例えば、先に定義したようなアテローム性動脈硬化症の処置を必要とするヒトはまた、LDL脂質の過酸化防止を必要とする患者でもある。式Iで示される化合物の抗酸化有効量は、患者の血中におけるLDL脂質の過酸化を防ぐのに有効な量である。

【0021】先に挙げた合併症に関して記載された化合物の有効量は、従来技術を利用することにより、また同じような状況のもとに得られた結果を検討することにより決定することができる。有効量を決定する際には、これに限定されるものではないが、次の事項を含む多くの要因が考慮に入れられる。患者の種類、患者の体格、年齢、および全身の健康状態、併発する特異的疾患、疾患の併発頻度または重篤度、患者各々の応答、個々の投与化合物、投与方法、投与製剤のバイオアベイラビリティ特性、選択された規定用量、併用薬物の使用。

【0022】通例、一日の許容有効量は約0.1~約1000mg/日、さらに一般的には約50~約200mg/日である。そのような用量を毎日1~約3回、もしくは上記課題の一つを有効に防ぐ必要があればそれ以上の回数で、処置を必要とする対象患者に投与する。

【0023】ビペリジノ環といったような塩基性基を有する医薬品を投与する際はいつもそうであるように、通常、式Iで示される化合物は酸付加塩形態で投与するのが好ましい。またそのような化合物を経口経路で投与するのも有利である。そのような目的のためには、以下の経口投与剤形を利用できる。

【0024】製剤例

以下の製剤例において、「活性成分」とは、式Iで示される化合物を意味する。

【0025】〈製剤例1〉ゼラチンカプセル剤

以下の成分を用いて、ゼラチン硬カプセル剤を製造す

10

20

30

40

50

る。

成 分	量 (mg/カプセル)
活性成分	0.1~1000
デンプン, NF	0 ~ 650
デンプン流動性粉末	0 ~ 650
シリコーン流体350センチストークス	0 ~ 15

各成分を混合し、米国 No. 45 メッシュの篩にかけて、* される化合物のカプセル製剤の具体例を以下に示す。
ゼラチン硬カプセルに充填する。 【0027】

【0026】化合物がラロキシフェンである、式 I で示 *

〈製剤例 2〉 ラロキシフェンカプセル剤

成 分	量 (mg/カプセル)
ラロキシフェン	1
デンプン, NF	112
デンプン流動性粉末	225.3
シリコーン流体350センチストークス	1.7

【0028】

〈製剤例 3〉 ラロキシフェンカプセル剤

成 分	量 (mg/カプセル)
ラロキシフェン	5
デンプン, NF	108
デンプン流動性粉末	225.3
シリコーン流体350センチストークス	1.7

【0029】

〈製剤例 4〉 ラロキシフェンカプセル剤

成 分	量 (mg/カプセル)
ラロキシフェン	10
デンプン, NF	103
デンプン流動性粉末	225.3
シリコーン流体350センチストークス	1.7

【0030】

〈製剤例 5〉 ラロキシフェンカプセル剤

成 分	量 (mg/カプセル)
ラロキシフェン	50
デンプン, NF	150
デンプン流動性粉末	397
シリコーン流体350センチストークス	3.0

【0031】上記個々の製剤は、与えられた穏当な変化 ※ 【0032】以下の成分を用いて、錠剤を製造する。
に応じて変更することができる。 ※ 【0033】

〈製剤例 6〉 錠剤

成 分	量 (mg/錠剤)
活性成分	0.1~1000
セルロース, 微晶質	0 ~ 650
二酸化ケイ素, フェームド	0 ~ 650
ステアリン酸塩	0 ~ 15

各成分を混合し、圧縮して錠剤を成形する。

★000mg含有する錠剤は以下のようにして製造される。

【0034】あるいはまた、活性成分を各々0.1~1 ★ 【0035】

〈製剤例 7〉 錠剤

成 分	量 (mg/錠剤)
活性成分	0.1~1000
デンプン	45

19	20
セルロース、微晶質	35
ポリビニルピロリドン (10%水溶液として)	4
カルボキシメチルセルロースナトリウム	4.5
ステアリン酸マグネシウム	0.5
タルク	1

活性成分、デンプン、およびセルロースを米国No. 45メッシュの篩にかけて、完全に混合する。その結果得られた粉末とポリビニルピロリドン溶液とを混合した後、これを米国No. 14メッシュの篩にかける。このようにして製造した顆粒を50~60℃で乾燥し、米国No. 108メッシュの篩にかける。次いで、あらかじめ米国No. 60メッシュの篩にかけておいたカルボキシメチルセル *

* ロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびタルクを顆粒に加え、混合した後、これを打錠機で圧縮して、錠剤を得る。

【0036】 5ml用量につき、薬物を各々0.1~1000mg含有する懸濁液剤を以下のようにして製造する。
【0037】

〈製剤例 8〉 懸濁液剤

成 分	量 (mg/5ml)
活性成分	0.1~1000mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム	50 mg
シロップ	1.25 mg
安息香酸溶液	0.10 ml
香料	適量
着色料	適量

精製水を加えて5mlとする

薬物を米国No. 45メッシュの篩にかけ、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびシロップと混合して、滑らかなペーストとする。安息香酸溶液、香料、および着色料を少量の水で希釈して、撹拌しながら加える。次いで、水を加え、所望の容量とする。

【0038】 試験方法

〈アッセイ 1〉

エストラジオールおよび以下に示す本発明化合物AによるLDLの過酸化防止度を測定するために、シュー(Schuh)ら [プロシーディングス・オブ・ネイショナル・アカデミー・オブ・サイエンス(PNAS) 75, 3173 (1978)] により記載され、またモーレル(Morel)ら [ラボラトリー・インベスティゲーション

※(Lab. Invest.) 55, 419 (1986)] により変更されたようなチオバルビツール酸アッセイを利用した。硫酸銅(CuSO_4) 5 μM の存在下、250 μg のLDLと、1~30 μM という種々の量のエストラジオールまたは本発明の化合物Aのどちらか一方を含む溶液1mlを37℃で5~18時間インキュベートする。インキュベーション後、25%トリクロ酢酸1mlおよび1%チオバルビツール酸1mlを加える。全ての試料を45分間煮沸して、蛍光を515nmの励起波長および553nmの発光波長で測定する。(化合物Aとは、 R^1 と R^2 が水素、また R^3 が1-ピロリジノである、式Iで示される化合物である。)

※ 【0039】

TBAR単位

条 件	25 μM	5 μM	1 μM	0 μM
化合物A	78	109	142	356
エストラジオール	160	153	259	356
対照 (銅は存在せず)	90	90	90	90

【0040】 〈アッセイ 2〉 マウスの腹腔腔より得られた常在性マクロファージを1容器あたり細胞 1×10^6 個の割合で血清を含まないF10培地にプレート。0.2ミクロンのフィルターを通して透析濾過したLDLを各々の容器に最終濃度1mg/mlで添加(1容器あたり500 μg 添加)して、マクロファージを1~5 μM の化合物Aまたは対照で24時間処理した。単独でLDLを発

40 ☆現する培地を含ませた容器を細胞を含まないF10培地を有する同じプレート上で一晩インキュベートした。常在性マクロファージの存在下に得られたTBAR値からこの値を減じると、これがLDLの細胞変性の程度を表す。

【0041】

条 件

対照
化合物A 5 μM
化合物A 2.5 μM

TBAR単位

130
30
75

21

化合物 A $1 \mu\text{M}$ エストラジオール $25 \mu\text{M}$

22

129

30